

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-163014

(43)Date of publication of application : 15.07.1991

(51)Int.Cl.

A61K 9/70
A61K 9/70
A61K 31/045
A61K 31/125
A61K 31/185
A61K 31/21
A61K 31/485
A61K 31/565
A61K 31/60
A61K 45/00

(21)Application number : 02-117052

(71)Applicant : TEISAN SEIYAKU KK

(22)Date of filing : 07.05.1990

(72)Inventor : HIDAKA NAGAFUMI
OE MICHISUKE
SAKAI TOMOKI
KATO TOSHIYUKI
UMAGOE OSAMU

(30)Priority

Priority number : 40116604	Priority date : 28.06.1989	Priority country : JP
40116604	28.06.1989	JP
40116604	28.06.1989	JP
40121416	22.08.1989	JP

(54) PLASTER AND PREPARATION THEREOF

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a highly safe and readily handled plaster having an excellent sustained release property by laminating an adhesive layer, a hollow fiber knit fabric and another adhesive layer to one side of a water-impermeable or semipermeable film in turn and incorporating a drug component into either of the adhesive layers.

CONSTITUTION: A plaster is prepared by laminating (B) an adhesive layer, (C) a knit fabric (the number of loops in the warp and weft directions is preferably 15-37 loops/cm, especially 15-26 loops/cm) having a weight of 10-100g/m², especially 20-60g/m², and comprising hollow fibers having penetrated holes in the outer peripheral direction and substantially containing no drug component and (D) an adhesive layer, in turn, to one side of (A) a water-impermeable or semipermeable film (thickness is preferably 0.5-4.9 μ m), a volatile or non-volatile drug component being contained in either of the adhesive layers B and C. The plaster is effective for applying to esters of nitric acid for cardiovascular system diseases, estradiol for disorders often observed in women after menopause and buprenorphine for aches, especially aches accompanied with various cancers.

⑫ 公開特許公報(A)

平3-163014

⑤ Int. Cl.⁵

A 61 K 9/70

31/045

識別記号

3 0 6
3 0 2

庁内整理番号

7624-4C
7624-4C

④ 公開 平成3年(1991)7月15日

※

審査請求 未請求 請求項の数 20 (全30頁)

⑤ 発明の名称 貼付剤及びその製造法

② 特 願 平2-117052

② 出 願 平2(1990)5月7日

優先権主張 ② 平1(1989)6月28日 ③ 日本(JP) ④ 特願 平1-166040

⑦ 発 明 者 日 高 修 文 東京都立川市高松町1-100 帝三製薬株式会社立川工場内

⑦ 発 明 者 大 江 通 介 東京都立川市高松町1-100 帝三製薬株式会社立川工場内

⑦ 発 明 者 酒 井 知 己 東京都立川市高松町1-100 帝三製薬株式会社立川工場内

⑦ 出 願 人 帝三製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目1番5号

⑦ 代 理 人 弁理士 前田 純博

最終頁に続く

日 月 年 日

1. 発明の名称

貼付剤及びその製造法

2. 特許請求の範囲

1. 水分不透過性又は水分半透過性のフィルム(a層)と、該フィルムの片面に積層された一の粘着剤層(b層)と、該b層の上に外周方向に貫通した孔を有しその内部に実質的に薬物を含有しない中空繊維からなる、目付が10~100 g/m²である編物(c層)を介して積層された他の粘着剤層(d層)とからなり、かつb層およびd層の少なくともいずれかの層に蒸発性又は非蒸発性の薬物を含有してなる貼付剤。
2. 中空繊維が、ポリエチレンテレフタレートの中空繊維である請求項1記載の貼付剤。
3. フィルムが、厚み0.5~4.9 μmのフィルムである請求項1記載の貼付剤。
4. 編物が、その縦横方向のループの数の和が15~37ヶ/cmである組織を有する編物である請求項1記載の貼付剤。

請求項1記載の貼付剤。

5. 薬物が、硝酸エステル類、グアイアズレン、カンファー、メントール、サリチル酸エステル類から選ばれた少なくとも一種の蒸発性薬物である請求項1記載の貼付剤。
6. 薬物が、ホルモン剤、鎮痛剤及び心疾患薬から選ばれた少なくとも一種の非蒸発性薬物である請求項1記載の貼付剤。
7. 薬物が硝酸エステル類で、かつその含有量が貼付剤に対して0.1~20重量%である請求項1記載の貼付剤。
8. 各粘着剤層が、厚み5~100 μmでアクリル系樹脂からなる粘着剤層である請求項1記載の貼付剤。
9. 薬物がエストラジオール又はその誘導体で、かつその含有量が貼付剤に対して0.5~5重量%である請求項8記載の貼付剤。
10. 各粘着剤層中の水分含有率が0.5重量%以下で、かつ中空繊維がポリエチレンテレフタレートの中空繊維で、かつフィルムが厚み0.5~

4.9 μm のフィルムである請求項9記載の貼付剤。

11. エストラジオール又はその誘導体を含む粘着剤層(b層及び/又はd層)が、粘着剤に対して0.5~15重量%の分子量約100,000以上のポリビニルピロリドンを含むし、かつ中空繊維がポリエチレンテレフタレートの中空繊維で、フィルムが厚み0.5~4.9 μm のフィルムである請求項9記載の貼付剤。

12. 薬物がブアレノルフィン類で、かつその含有量が粘着剤に対して1~20重量%である請求項8記載の貼付剤。

13. ブアレノルフィン類がブアレノルフィン塩酸塩であり、かつ中空繊維がポリエチレンテレフタレートの中空繊維で、フィルムが厚み0.5~4.9 μm のフィルムである請求項12記載の貼付剤。

14. 水分不透過性又は水分半透過性のフィルム(a層)の片面に一の粘着剤層(b層)、外周方向に貫通した孔を有し実質的に薬物を含むし

ない中空繊維からなる、目付が10~100 g/m^2 である編物(c層)及び他の粘着剤層(d層)を、a、b、c、d層の順となるように積層せしめ、かつb層およびd層の少なくともいずれかの層として蒸発性又は非蒸発性の薬物を含む粘着剤層を用いることによりなる請求項1に係る貼付剤の製造法。

15. a層の片面にb層が積層せしめられてなる積層体を製造し、次いで該b層の上にc層を積層し、しかる後に該c層の上にd層を積層せしめることを特徴とする請求項14記載の貼付剤の製造法。

16. 薬物が、ホルモン剤、鎮痛剤及び心疾患薬から選ばれた少なくとも一種の非蒸発性薬物である請求項14又は請求項15に記載の貼付剤の製造法。

17. (1) 水分不透過性又は水分半透過性のフィルム(a層)と、該a層の片面に積層された蒸発性の薬物を実質的に含有しないか/または少量含有する一の粘着剤層(b層)と、該b層の

上に外周方向に貫通した孔を有しその内部に実質的に薬物を含むしない中空繊維からなる、目付が10~100 g/m^2 である編物(c層)が積層された積層体の該c層の表面に該蒸発性の薬物を揮発性溶媒に溶解して得られた薬物溶液を含浸させ、

(2) 次いで該c層の表面が空気に接しない状態で該積層体を加熱して該編物部分にある該蒸発性の薬物を該b層に移行せしめ、

(3) しかる後に該c層の上に該蒸発性の薬物を含むしてもよい他の粘着剤層(d層)を積層せしめることからなる貼付剤の製造法。

18. 薬物が、硝酸エステル類、グアイアズレン、カンファー、メントール、サリチル酸エステルから選ばれた少なくとも一種の蒸発性薬物である請求項17記載の貼付剤の製造法。

19. (1) 水分不透過性又は水分半透過性のフィルム(a層)と、該a層の片面に積層された蒸発性の薬物を実質的に含有しないか/または少量含有する一の粘着剤層(b層)と、該b層の

上に外周方向に貫通した孔を有しその内部に実質的に薬物を含むしない中空繊維からなる、目付が10~100 g/m^2 である編物(c層)が積層された積層体の該c層の表面に、該蒸発性の薬物を揮発性溶媒に溶解して得られた薬物溶液を含浸させ、

(2) 次いで該c層の上に該蒸発性の薬物を含むしてもよい他の粘着剤層(d層)を積層せしめて積層体を得、

(3) しかる後に該積層体を加熱して該編物部分にある該蒸発性の薬物を該b層および/またはd層に移行せしめることからなる貼付剤の製造法。

20. 薬物が、硝酸エステル類、グアイアズレン、カンファー、メントール、サリチル酸エステルから選ばれた少なくとも一種の蒸発性薬物である請求項19記載の貼付剤の製造法。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は徐放化された経皮投与用医薬貼付剤及

びその製造法に関し、更に詳しくは、本発明は特定の中空繊維からなる編物、薬物を含有する粘着剤層、及びフィルムとからなる、安全性の高い、徐放性に秀れた取り扱いやすい貼付剤、及びそれを効率よく製造する方法に関する。

本発明は循環器系疾患、なかでも特に狭心症、不整脈等の心疾患の予防及び改善に有用な硝酸エステル類含有貼付剤に関する。

本発明はまた更年期障害、骨粗鬆症、アルツハイマー痴呆症等の閉経後の女性に多く観察される障害の予防、及び改善に有用なエストラジオール含有貼付剤に関する。

本発明は、更に、術後、各種癌、心筋梗塞症、麻酔補助、腰痛症、慢性関節リウマチ、外傷、抜歯後等の鎮痛、特に各種癌に伴う疼痛の鎮痛に有用なブアレノルフィン含有貼付剤に関する。

〔従来の技術〕

医薬品の開発においては、優れた薬効をもつ新規な化合物を開発することと同時に、これら新規化合物や既に医薬品として使用されている化合物

決できる。

また薬物を経皮的に投与したときは、肝臓で薬物の代謝を受け薬効が消失するいわゆる肝代謝を受ける割合が経口的に投与した場合に比較して顕著に軽減できることも判っており、したがってテープ剤、貼付剤（以下貼付剤と称す）は薬物が経皮吸収する性質を有している場合、非常に優れた薬物投与形態である。

しかしながら、かかる貼付剤が多用されるにつれて従来の貼付剤についていくつかの問題があることも明らかとなってきた。

かかる問題のうち、最も発生頻度が多いのが貼付剤を貼った患者の貼付部位に発生する皮膚カブレである。一般に、徐放性製剤は慢性疾患の患者に投与することが多く、したがって貼付剤を繰り返し長期間に亘って貼付するため皮膚カブレも発生し易く、しかも一度皮膚カブレが発生するとその患部は拡大し易いという問題がある。ある統計によると貼付剤による皮膚カブレの発生は全患者の20～50%である。

の効果を、更に高めるために剤型を変更したり、投与形態を最適化することが種々検討されている。

例えば、医薬品の体内における有効持続時間のパラメーターでもある半減期の短い医薬品の持続時間を長くするという目的から、医薬品を最小有効濃度以上、最大安全濃度以下の濃度即ち、有効血中濃度減で薬効成分が長時間に亘って人体へ吸収されるようないわゆる徐放化製剤の開発が活発に行われている。

徐放化製剤の一例として、難航、スプレー塗布など経皮吸収用製剤がある。これらの製剤は目分量で皮膚へ塗るため、投与量が一定せず、また衣服等に軟膏などが付着し汚れるといった問題がある。

かかる欠点の改善策として薬物を、粘着剤中に一定量含有させ、一定の大きさに成型したテープ剤、貼付剤がある（例えば特開昭57-116011号公報、特開昭58-134020号公報参照）。

テープ剤、貼付剤を用いる方法によれば、軟膏やスプレー塗布等の方法で起る多くの問題点が解

貼付剤の別の問題は薬物血中濃度の変動である。血中濃度変動の要因は貼付剤側の要因、ヒト皮膚側の要因、ヒト代謝機能の要因等と複雑であり、そのため薬物血中濃度の一定化は容易ではない。

また別の問題は取扱い性に関するものである。即ち、貼付剤に皮膚カブレを軽減するために貼付剤の支持体を出来るだけ薄くしたり、柔軟性を高くしたり、貼付剤を小さくする工夫により皮膚カブレは多少軽減できたが、該貼付剤を患者の所定の位置に正しく貼付するのが非常に難しいという問題も生じている。例えば、近年狭心症等の循環器系疾患の治療薬として硝酸エステル類を有効成分とする貼付剤が広く用いられているが、上記のような諸問題、なかでも皮膚カブレの問題が大きく、薬物血中濃度が安定的に維持され、かつ、かかる問題のない貼付剤が望まれている。

一方、閉経後の女性に多く観察される更年期障害、骨粗鬆症、アルツハイマー痴呆症等の原因として閉経に伴う卵胞ホルモンの減少が重要視されており、エストラジオール、エストリオール及び

それらの誘導体が主として経口剤、注射剤として臨床に応用されている。

しかしながら卵胞ホルモンは多用すると子宮体癌の増加等の副作用があるために使用に際しては必要最小限の投与量で可能な限り生物学的利用率（以下BAと略す）を高め、しかも薬物血中濃度が安定的に維持されることが望まれている。

臨床応用されている各種の卵胞ホルモン中、エストラジオールは本来生体内で合成され利用されている、いわゆる天然型卵胞ホルモンの1つであり、薬理的にも活性が高く安全性の面からも医薬品として使用するのに最も適した卵胞ホルモンと考えられているにもかかわらず、ほとんど使用されていない。その理由はエストラジオールは経口投与したときには消化管及び肝臓ですみやかに代謝されてしまうためBAが低くなることによる。必要な薬物血中濃度を維持するためには多量のエストラジオールの投与を必要とするが、その場合同時に多量の有害な代謝物を血中に副生することを意味しており好ましくない。

薬物血中濃度も安定している経皮吸収型貼付剤においては違和感があり、皮膚カブレが発生するという問題があった。

従来技術の欠点の一つである違和感を改善するためには、貼付剤の柔軟性をできるだけ高め、そのサイズを小さくすることが望ましい。しかしながら、柔軟性をあまりに大きくすると貼付剤の取扱いが著しく困難となり実用性に欠けることとなる。また、貼付剤のサイズは薬物の吸収量即ち、薬物血中濃度と比例関係にあるから、必要な薬物血中の度が決まっている場合、貼付剤のサイズを小さくするためには何らかの薬物の経皮吸収性を高める手段が必須となる。そして、そのために薬物の経皮吸収性を高める目的で吸収促進剤を使用すると、かえって皮膚カブレを助長することが多いという問題がある。一方、皮膚カブレを改善するためには、従来から粘着剤の種類を適宜選択し、粘着剤中の残留モノマーや残留溶媒を少なくすることなどが検討されているが、根本的には、貼付剤の水分蒸散性や酸素、炭酸ガス等の通気性を高め

エストラジオールは経皮投与することによりBAを著しく改善でき、しかも安定した薬物血中濃度を維持できる。

エストラジオール及びそのエステル等の誘導体が経皮吸収されることは公知であり、特公昭46-5427号公報、特開昭57-154122号公報等に開示されている。特に、特開昭57-154122号公報に示された貼付剤はBAの向上、薬物血中濃度の安定化という点で優れている。しかしながらエストラジオール含有貼付剤は閉経に伴って起る卵胞ホルモンの減少を補うものであり、治療期間は数ヶ月乃至数年に及ぶものであるから、患者のコンプライアンスが高いこともまた必須の要件である。特に貼付剤の場合、貼付時の違和感、皮膚カブレの発生が最も大きな問題点であるにもかかわらず、従来の技術ではこの点に対する配慮が不十分であった。

上述のように、従来技術においては、患者のコンプライアンスの比較的高い経口剤の場合にはBAが低く、副作用発生が深刻であり、BAが高く、

ることが望ましい。しかしながら、単に水分蒸散性や酸素等の気体透過性を高めることも貼付剤の密封性を減少させ、結果として薬物の経皮吸収性を減少させることがある。

更に、癌の末期患者の80%に耐えがたい疼痛があり、現在その50~80%が除痛のための治療を受けていないと言われている。

しかしながら、最近では治療見込のほとんどない末期癌患者が余後を家族と共に家庭で過ごすべきだとする考えも出てきており、そのためにも投与が容易で、十分な効果があって副作用も少い鎮痛薬の開発が望まれている。

一般に癌疼痛の治療はWHOの3段階癌疼痛ラダーに基づいてなされる。即ち伊丹が発生するとまず比阿片系鎮痛薬が使用され、それが充分でない場合は弱作用の阿片系麻薬、それでも効かない場合は強阿片系麻薬が使われるというものである。癌の末期患者が経験する耐えがたい疼痛とは第2段、第3段のものであり、この治療のための薬物療法としては阿片系麻薬が使用される。

弱阿片系麻薬としての代表薬はコデインであり、強阿片系麻薬の代用薬がモルヒネである。弱阿片系であるか強阿片系であるかは作用の強さに関係しているが、また様々な副作用も考慮されている。阿片系麻薬の副作用としては嘔気、嘔吐、眠気、便秘、精神錯乱等があり、また使用中に効果が薄れてくるいわゆる薬剤耐性や習慣性があり、これら副作用の重大性から、かかる阿片系麻薬の鎮痛効果が顕著であってもその使用開始は躊躇せざるを得ないのが実態である。

阿片系麻薬のかかる問題を解決するために、阿片系麻薬を化学的に修飾して鎮痛効果を高め、副作用を軽減しようとする試みが長年続けられている。

かかる検討から開発された合成鎮痛薬の1つがブアレノルフィンである。ブアレノルフィンはモルヒネの25～50倍の鎮痛効果を有し、精神障害等の副作用の発現が少いことが知られている。ブアレノルフィンは本邦では注射剤として市販されており、坐薬も開発されている。また外国では舌下

錠としても市販されている。軟膏としての開発検討もなされている。

しかしながら従来の製剤には、投与回数が多く正確な時間に投与しないと疼痛が再発したり、投与方法も煩雑という問題がある。しかも従来の投与方法では薬物血中濃度の変動が大きい。

ブアレノルフィンはモルヒネに比較して副作用の少い好ましい薬物であるが、長期連用等によりモルヒネに類似した副作用が発生する。

副作用の発生機序は明確ではないが、用量依存性であることから必要以上に血中濃度を高めるのは好ましくない。血中濃度が必要以上に高くなる状態で長期間連用すると重大な副作用につながる可能性が大きくなるのみでなく、短期的にも呼吸抑制のような重大な副作用を誘発する恐れがある。
[発明が解決しようとする課題]

したがって、本発明は、前記した従来技術の問題点を排除して、安全性の高い、徐放性に優れた、取扱い易い貼付剤、及びこれを効率よく製造する方法を提供することを目的とする。

本発明の更に他の目的はBAが高く、薬物血中濃度も安定しており、かつ従来の硝酸エステル類の経皮吸収型貼付剤の欠点である違和感、皮膚カブレを顕著に改善して患者コンプライアンスの高い硝酸エステル類含有貼付剤を提供することにある。

本発明の他の目的はBAが高く、薬物血中濃度も安定しており、かつ従来のエストラジオール経皮吸収型貼付剤の欠点である違和感、皮膚カブレを顕著に改善して患者のコンプライアンスの高いエストラジオール含有貼付剤を提供することにある。

本発明の更に他の目的は投与方法が簡便であり、かつ薬物血中濃度が安定したブアレノルフィン製剤を提供することにある。

本発明のその他の目的及び利点は以下の記述から明らかな通りである。

本発明に従えば、水分不透過性又は水分半透過性のフィルム(a層)と、該a層の片面に積層された一の粘着剤層(b層)と、該b層の上に外周

方向に貫通した孔を有し内部に実質的に薬物を含む中空繊維からなる、目付が10～100 g/m²である編物(c層)を介して積層された他の粘着剤層(d層)とからなり、かつ該b層およびd層の少なくともいずれかの層に蒸発性又は非蒸発性の薬物を含む貼付剤が提供される。

[課題を解決するための手段]

前記したように、本発明の第一の面では、外周方向に貫通した孔を有し実質的に薬物を含む中空繊維からなる編物、薬物を含む粘着剤層、及び水分不透過性又は水分半透過性のフィルムを用い、それらを巧みに利用することにより本発明の目的を達成できることを知見し、本発明に到達した。

即ち、貼付剤の使用において最も問題となる皮膚カブレを防ぐためには、少なくとも貼付剤中に製造工程で使用する有機溶媒が残留しないか/またはほとんど残留しないこと、使用する粘着剤の皮膚刺激性が少いことに加えて、貼付部位が過剰に蒸れないことが重要であり、また貼付部位に酸

素が適度に供給され、皮膚生理によって貼付部位で発生する炭酸ガスやアンモニアガスを透過させることが必要である。特に酸素、炭酸ガス、アンモニア等の透過の困難性とも関連していると考えられる貼付部位の過剰な蒸れを防ぐことが重要である。

しかしながら貼付剤の本来の目的である薬物を経皮的に十分な量吸収させるという点からは貼付部位を密封して適度の蒸れを与えることが必須条件であり、ここに本発明の目的を達成する困難さがある。

本発明者らは、皮膚カブレの起る蒸れ状態と薬物が経皮吸収されるために必要とされる蒸れの状態について鋭意検討した結果、薬物の経皮吸収は貼付部位皮膚の角質層が飽和水分率となる以上に蒸れを多くしても（このとき余分な水分は皮膚と貼付剤の界面で液滴状となる）速くならないこと、逆に皮膚カブレは角質層の水分率が飽和点を越えると増大するという事実を知見した。このことから貼付剤として好ましい密封性とは、貼付部位皮

膚の角質層が常に飽和水分率近傍にあるように維持せしめることであると考え、貼付部の剤型について鋭意検討した結果、本発明に到達した。

即ち本発明は、水分不透過性又は水分半透過性のフィルム（a層）と、該フィルムの片面に積層された一の粘着剤層（b層）と、該b層の上に外周方向に貫通した孔を有しその内部に実質的に薬物を含有しない中空繊維からなり、目付が10～100 g/m²である編物（c層）を介して積層された他の粘着剤層（d層）とからなり、かつb層およびd層の少なくともいずれかの層に蒸発性又は非蒸発性の薬物を含有してなる貼付剤である。驚くべきことに本発明の貼付剤によって、かかる貼付剤を貼付した患者の置かれる外的環境や運動状態により皮膚発汗の程度が多少変化しても、貼付部位の皮膚角質層の水分率をほとんど同じ値に保つことができたのである。

皮膚カブレを防ぐためには貼付剤中の残留溶媒を極力少くすること、具体的には貼付剤製造の工程で使用する全溶媒の残留量が粘着剤重量に対し

て100ppm以下、好ましくは50ppm以下であることが望ましい。貼付剤においてはこれら残留溶媒のほとんどは粘着剤溶液から粘着剤層を作る時に残留するものであるが、粘着剤層の残留溶媒を減少する方法としては高温下の加熱による方法、加熱下に真空吸引する方法、得られた粘着剤層を水、メタノール、エタノール等の溶媒で洗浄抽出する方法等が用いられ、工業的には高温下の加熱による方法が最も多く用いられる。しかしながら貼付剤の粘着剤層として用いる程度の厚みを持つ粘着剤層（ポリマー層）から残留溶媒100ppm以下の粘着剤層を得るためにはかなり厳しい乾燥条件を採用することが必要である。

粘着剤層に薬物が混入されている場合は、かかる厳しい乾燥条件を採用すると薬物の変質、分解を伴い問題となることが多く、また薬物として蒸発性の薬物を用いる場合には高温では薬物が蒸発するので通常の乾燥条件より、むしろ温和な条件を採用せざるを得ず、残留溶媒の少ない安全性の高い貼付剤を得ることが困難である。

粘着剤層からの残留溶媒の抜ける速度は粘着剤層の厚みが大きくなると極端に悪くなり、粘着剤層の厚みが小さいと比較的容易となる。そこで本発明では薬物を含有する粘着剤層は、2つの粘着剤層から構成される。

以下の本発明の貼付剤の製造法を説明する。

本発明の貼付剤の第一の製造法は、

水分不透過性又は水分半透過性のフィルム（a層）の片面に、一の粘着剤層（b層）、外周方向に貫通した孔を有し実質的に薬物を含有しない中空繊維からなり、目付が10～100 g/m²である編物（c層）及び他の粘着剤層（d層）を、a、b、c、d層の順となるように積層せしめ、かつb層及びd層の少なくともいずれかの層として蒸発性又は非蒸発性の薬物を含有する粘着剤層を用いることによりなる貼付剤の製造法であり、

また第二の製造法は、

(1) 水分不透過性又は水分半透過性のフィルム（a層）と、該a層の片面に積層された蒸発性の薬物を実質的に含有しないか／または少量含有す

る一の粘着剤層(b層)と、該b層の上に外周方向に貫通した孔を有しその内部に実質的に薬物を含有しない中空繊維からなり、目付が10~100 g/m²である編物(c層)が積層された積層体の該c層の表面に、蒸発性の薬物を揮発性溶媒に溶解して得られた薬物溶液を含浸させ、

(2) 次いで該c層の表面が空気に接しない状態で該積層体を加熱して該編物部分にある蒸発性の薬物を該b層に移行せしめ、

(3) しかる後に該c層の上に該蒸発性の薬物を含有していてもよい他の粘着剤層(d層)を積層せしめることからなる貼付剤の製造法であり、

第三の製造法は、

(1) 水分不透過性または水分半透過性のフィルム(a層)と、該a層の片面に積層された蒸発性の薬物を実質的に含有しないか/または少量含有する一の粘着剤層(b層)を、該b層の上に外周方向に貫通した孔を有しその内部に実質的に薬物を含有しない中空繊維からなり、目付が10~100 g/m²である編物(c層)が積層された積層体の該

b層を作成してもよい。

本発明の第一の製造法は、具体的には例えば以下の如くである。

まず水分不透過性又は水分半透過性のフィルムの片面にb層を積層する。b層の積層は、例えば該フィルムの上に粘着剤溶液を塗工してb層を設けることにより、あるいは別途製造したb層の片面に該フィルムを圧着することによってなされる。かくしてフィルムとb層とからなる積層体を得られる。

次いでb層の上に、外周方向に貫通した孔を有し実質的に薬物を含有しない中空繊維からなる編物を圧着等により積層する。

しかる後に、該編物の上にd層を圧着等により積層する(これを貼付剤原反と称す)。編物へのd層及びb層の圧着は上述のように逐次的に実施する方が形状のより安定した貼付剤が得られるが、d層、中空繊維編物、b層の3層を同時にラミネートしてもよい。

本発明の第一の製造法においては、用いるd層

c層の表面に蒸発性の薬物を揮発性溶媒に溶解して得られた薬物溶液を含浸させ、

(2) 次いで該c層の上に該蒸発性の薬物を含有していてもよい他の粘着剤層(d層)を積層せしめて積層体を得、

(3) しかる後に該積層体を加熱して該編物部分にある蒸発性の薬物を該b層および/またはd層に移行せしめることからなる貼付剤の製造法である。

d層とb層は同じ厚みでもよいし、異なってもよい。両層は最終貼付剤の全粘着剤層より厚みが薄いため、残留溶媒を低減化しやすく、しかも蒸発性の薬物を含有しない場合には厳しい感想条件を適用することもできるため、残留溶媒を100ppm以下、あるいは50ppm以下とすることがより容易に可能である。さらに、必要に応じて適度な真空吸引、抽出・洗浄等の方法を適用して残留溶媒を低減化することも可能である。また、別の残留溶媒低減化方法として、あらかじめ作っておいたより薄い粘着剤層を2枚以上貼合せてd層、

及びb層は、少なくともいずれかの層に蒸発性又は非蒸発性の薬物を含有する。

本発明の貼付剤の第二及び第三の製造法は、具体的には以下の通りである。

(1) 第二及び第三のいずれの製造法も、まず編物表面に薬物溶液を含浸させたフィルム、粘着剤層、中空繊維の編物からなる積層体を製造する。

まず水分不透過性又は水分半透過性のフィルムの片面に、蒸発性の薬物を実質的に含有しないか/または少量含有するb層を積層する。積層の方法は、前述のように塗工又は別途製したb層の圧着等による。b層の薬物量は、後の加熱による薬物の移行も考慮して、実質的に含有しないか、あるいは少量等とすることができる。

次いでこのb層の上に、外周方向に貫通した孔を有し実質的に薬物を含有しない中空繊維からなる編物を圧着等により積層して、フィルム、b層、編物の3層からなる積層体(以下、中空繊維編物積層体という)を得る。

一方、本発明の蒸発性の薬物をアセトン、メタ

ノール、エタノール、クロロホルムなどの揮発性溶媒に溶解した薬物溶液（以下、薬物溶液という）を作っておく。

次いで、前述の中空繊維編物積層体の編物の表面に所定量の薬物溶液を含浸させる。揮発性溶媒は例えば室温条件で該積層体を放置しておけば除去されるが、必要に応じて加温、冷却等の条件下除去することもできる。

薬物を均一に含有する貼付剤を得るためには、薬物溶液をこの編物に均一に含浸せしめるのが望ましいが、そのような方法としては、薬物溶液を計量して滴下する方法、所定量の薬物溶液に所定面積の中空繊維編物積層物を浸漬する方法、中空繊維編物積層物を一定の速度で移動させている状態で、公知の方法で薬物溶液を連続的に微少の升またはポンプ等で計量してこの編物に接触させて移行させたり、滴下したり、スプレーしたりする方法を採用することができる。

本発明の第二及び第三の製造法で薬剤溶液を含浸するのに用いる中空繊維編物積層体は、前述の

に該薬物を含有していてもよいd層を積層せしめる。

ここで、該編物の表面が空気に接しない状態とは、具体的には該薬物が積層体外に逃げないような状態にする意である。そのような状態としては例えばフィルムが外側で、編物が内側となるようにロール状態、折りたたみ状態にしたり、あるいは、積層体をカバーしたり包装する等の方法をあげることができる。

なかでも、積層体を幅80～1000mmの長い帯状として生産し、これをフィルムが外側となるようにロール状として固く巻取する方法が薬物が逃散しにくく、特に好ましい。

加熱条件は、40～80℃の温度で数時間～数日間が好ましい。この加熱により該編物部分にある薬物がb層に移行せしめられ、蒸発性の薬物を含有するb層と実質的に薬物を含有しない中空繊維編物が得られる。

この加熱によって、通常1～2日でb層は薬物で飽和され、それ以上加熱時間を長くしてもb層

如くフィルムが積層せしめられているものである。もちろん、フィルムを積層せしめず、編物単独層に含浸せしめることも可能である。しかしながら、フィルムを積層せしめたものを用いる場合には、該編物が持つ伸縮性、柔軟性にも拘らず、この場合にはフィルムは、貼付剤に適度の密封性と薬物の逃散防止性を付与するのみならず、編物の定型性を保持することにも寄与し、該編物の上に薬物溶液を安定して均一に含浸させることが容易となり、工業生産に適している。

さらに、この均一性を高めるために、編物として後述の中空繊維からなる編物のうち、縦編みのものおよび／または定型性を維持するため補強された編地のものを用いることもできる。

かくして、薬物溶液が含浸された中空繊維編物積層体が得られる。

(2) 本発明の第二の製造法では、かくして得られた積層体を、次いで該編物の表面が空気に接しない状態で該積層体を加熱して該編物部分にある該薬物をb層に移行せしめ、しかる後に該編物の上

の薬物量は増加しない。もちろん、薬物の種類に応じて加熱条件を調整し、例えば温度を上げることによってb層への移行度を高めることができる。

(3) かくして得られた積層体の該編物の上に該蒸発性の薬物を含有していてもよいd層を圧着等によって積層せしめ、貼付剤原反を得る。

このように、本発明の第一～第三の製造法で得られた貼付剤原反は必要に応じて裁断したのち密封包装して製剤としての貼付剤となす。該貼付剤において患者への貼付直後の薬物経皮吸収を速め、薬物血中濃度の立上りを大きくして効果の発現を早くしたいときには、その程度に応じて密封包装してある貼付剤を40～80℃の温度で数時間～数日間加温する。若し、この加温条件が薬物含浸編物積層体の加温条件と近接したものであるときは、d層とb層中の薬物の濃度はほとんど同じになる。またこの加温条件が緩和である程d層中の初期薬物濃度はb層の薬物濃度より小さくなり血中濃度の立上りが遅く、より徐放化される傾向がある。従って本発明の製造法により、好ましい徐放性製

剤の設計が容易となった。

貼付剤原反を裁断してのち密封包装してから加温処理する代りに、貼付剤原反を加温処理してb層にある薬物を必要量粘着層dに移行させることも可能である。

(2) 一方、本発明の第三の製造法では、前述(1)で得られた中空繊維編物積層体の上に該蒸発性の薬物を含有していてもよいd層を積層せしめて積層体を得、(3) しかる後にその得られた積層体を加熱して、該編物部分にある薬物をb層および／またはd層に移行せしめる。こうして同様に貼付剤原反を得る。

この場合の加熱条件も前述の第二の製造法と同様である。加熱により、編物部分にある薬物をb層及びd層に移行せしめて貼付剤原反を得る代りに、貼付剤原反を裁断後、密封包装してから加熱処理し、編物部分にある薬物をb層及び／またはd層に移行せしめてもよい。

本発明の第二及び第三の製造法によれば、例えばd層への移行が製造工程の終り段階であるため、

に移行して放出される等の徐放効果が得られるので好ましい。

本発明の貼付剤原反は大きさが3～100 cmの任意の大きさに円形、正方形、長方形等の任意の形状に裁断して公知の方法で包装して医療用の貼付剤となすことができる。

本発明で用いる中空繊維は外周方向に貫通した孔を有することが必須である。ここで外周方向に貫通した孔を有する中空繊維としては、中空繊維断面全体に散在し、繊維軸方向に配列しかつその少なくとも一部は中空部まで連通している微細孔を有する中空繊維が好ましい。

本発明の中空繊維の横断面における外形及び中空部の形状はいずれも任意でよい。例えば外形及び中空部がいずれもほぼ円形の場合、外形及び中空部のいずれか一方がほぼ円形で他方が異形の場合、外形及び中空部共に類似または非類似の異形の場合等であってもよい。また、外形の大きさについては特に制限する必要はない。

かかる中空繊維の太さは直径0.2～20デニール、

蒸発性の薬物の徐放性のコントロールが容易になる。さらにd層の積層を編物部分の薬物がb層に移行後行う場合には、薬物に影響されることがないので積層し易いという利点がある。

本発明においてはd層及びb層中に含まれる薬物の含量は異なってもよく、その組成、添加物が異なってもよい。

また本発明においては、特定の厚みのd層及びb層を用いる場合や、中空繊維の編物を特定の目付とする場合に、得られる貼付剤の中央部に設けられた中空繊維編物の周辺に好適な程度の空隙が作られることとなり、この空隙と、外周方向に貫通した孔を有する中空繊維そのものの相互作用により、本発明が目的とする貼付部位の過剰なる蒸れを防ぎ、かつ薬物を十分に吸収せしめる密封性を与えられた貼付剤を提供することができるのでより好ましい。

また中空繊維の編物のループ数を調整することによってd層とb層が適度に接することとなり、例えばd層に薬物が含まれていない場合でもb層

特に1～5デニールが望ましい。太さが20デニール以上となると皮膚刺激が大きすぎる。また0.2デニール以下のものは取扱い性が悪く、薬物溶液の吸収率が少くなる。

本発明の中空繊維の中空率は任意でよいが、特に5%以上であることが好ましく、中空率と外周方向に貫通した孔の両方による空隙率、繊維横断面に占める割合は、中空部分を除いた繊維横断面面積の0.01～70%が好ましく、特に0.01～50%、さらに1～50%が好ましい。

本発明においては、かかる中空繊維は編物の形態であることを要する。かかる編物は、主として前述の中空繊維から構成されていればよく、本発明の目的とする効果が損なわれない限りにおいてそのような中空繊維以外の繊維が一部混入されていてもよい。

ところで繊維の形態としては大きく分けて織物、編物、不織布があり、従来衣料用に使用されているガーゼ、絆創膏等の基材は織物である。これは織物の寸法安定性がよく、取扱い易いことが主な

理由と考えられる。しかし織物は貼付剤にしたとき皮膚刺激が大きい。これに対して編物は皮膚刺激が少く、薄い編物は刺激がより少く、特に外周方向に貫通した孔を有する中空繊維からなる編物は極めて柔軟でありほとんど皮膚刺激を生じない。驚くべきことにこの編物に伸縮性の少い適当な厚さのフィルムを積層しても貼付時の柔軟性はほとんど失われない。これは編物のもつ微妙な繊維組織内の余裕が外部応力を吸収するためと考えられる。

本発明の中空繊維の編物の目付は 10 g/m^2 以上で 100 g/m^2 以下である。目付が余り大きくなりすぎると得られる貼付剤に密封性が悪くなり、薬物の経皮吸収性が劣るようになるので好ましくない。逆に余りに目付が小さくなりすぎるといくつかの問題が出てくる。即ち、目付が余りに小さいと編物の取扱いが難しくなり易く、また目付が小さくなると過度の密封性を与えるようになることがある。

本発明の中空繊維の編物は、編物を $1\text{ cm} \times 1\text{ cm}$

剤層と編物の間で層間剥離を起こすようになる。

特に好ましくは、ループ数の和が 26 ケ/cm 以下である。ループ数の和が 15 ケ/cm 以下となると、編物の目付が比較的小さい時はb層が編物から飛び出し、積層体を取扱う時に飛び出した粘着剤が設備や作業者に粘着し好ましくない。また編物の目付が比較的大きい時は貼付剤中の中空繊維編物周辺の空隙が大きくなり過ぎて貼付剤としての密封性が不十分となる。ループの数が同じであっても1つのループを作るために用いる中空繊維の本数を変更することにより目付は自由に変更できるが、本発明では目付は $10\sim 100\text{ g/m}^2$ が好ましく、ループ数の和は $15\sim 37\text{ ケ/cm}$ が好ましく、特に好ましくは目付が $20\sim 60\text{ g/m}^2$ であり、ループ数の和が $15\sim 26\text{ ケ/cm}$ である。特に縦方向と横方向のループの数が同じでなく縦方向のループの数を横方向のループの数の1.5倍以上となるように中空繊維編物を引き伸ばしてヒートセットして得た編物を用いると中空繊維編物の取扱い性は各段に向上し安定した品質で徐放性に優れた貼付剤を得る

の四角の中央部が開いた枠を当ててその編物のループを数えるとき縦方向と横方向のループの数がそれぞれ $3\sim 22\text{ ケ/cm}$ であり、かつその和が $15\sim 37\text{ ケ/cm}$ となるように編まれた編物が好ましい。

編物の組織については例えば“メリヤス技術必携”(日本繊維機械学会、昭和57年8月10日)を参考にすることができる。同誌の199頁の第6.2図及び109頁の第4.17図を第2図及び第3図に示した。第2図では縦方向と横方向のループの数は、それぞれ7ケと5ケ数えられる。また第3図では縦方向が4ケであり、横方向が6ケである。第2、3図の場合実際の寸法が記載されていないので単位長さ当たりのループ数は不明であるが、第2、3図の縦・横の長さが $0.5 \times 0.5\text{ cm}$ である場合には、立てよこのループ数の和が各々 24 ケ/cm 、 20 ケ/cm となる。

本発明においては編物のループ数の和が 37 ケ/cm 以上となると、得られる貼付剤の密封性が充分でなくなるという問題に加えて、貼付剤を患者に長時間貼付した時の製剤の安定性が悪くなり粘着

ことができる。

本発明に用いる中空繊維の材質としては、例えばポリエチレンテレフタレートなどのポリエステル；ポリエチレン、ポリプロピレンなどのポリオレフィン；ナイロン6、ナイロン66などのポリアミド；ポリウレタン、酢酸セルロース、ポリアクリロニトリル、ポリ塩化ビニル、ポリ酢酸ビニル等、任意のものを選ぶことができる。これらのなかでもポリエステルが好ましく、特にポリエチレンテレフタレートがヒトに対する安全性が高いこと、熱、光、温度に対する安定性に優れていること、薬物との相互作用がないこと、薬物溶液を中空繊維に含浸させるとき使用する溶媒によって変性されにくいこと等の理由から好ましい。

本発明で用いる中空繊維は、例えば、特開昭56-20612号公報、特開昭56-20613号公報、特開昭56-43420号公報等に記載された方法によって製造することができる。

本発明では中空繊維は材質や形態の異なるものや中空率の異なるものを複数組合せて用いるこ

ともできる。

本発明において、蒸発性の薬物とは人体に適用した場合蒸発性を有する薬物をいう。従って、本来、固体でありながら、昇華することにおいて蒸発するものであってもまた、本来、液体であって、その状態から蒸発するものであってもよい。かかる薬物の例を挙げれば、硝酸イソソルビド、ニトログリセリンの如き硝酸エステル類がその典型的な例であるが、グアイアズレン、メントール、カンファーやサリチル酸メチルの如きサリチル酸エステル類等も例示することができる。薬物の使用量は、用いる薬物の薬理作用の強さ、皮膚への吸収性などによって適宜決定されるが、通常粘着剤総量に対して0.1～20重量%である。この総量とは溶媒等を除外した粘着剤の固形分をいう。かかる薬物は粘着剤層中に粘着剤と相溶して存在してもよく、またその一部が結晶となって析出しているもよい。薬物が硝酸エステル類である場合には、より好ましくは8～18重量%であり、また、硝酸エステル類含有貼付剤の製法としては第2、第3

の製造法、なかでも第3の製造法が好ましい。

本発明における薬物としては、非蒸発性の薬物も使用することができる。本発明において非蒸発性の薬物とは人体に適用した場合に蒸発性をほとんど有しない薬物をいう。そのような薬物のうち、経皮吸収性の薬物が好ましい。

そのような薬物として、例えばエストラジオール、プロゲステロンやその誘導体のようなホルモン剤；モルヒネ、ブアレノルフィンやその誘導体のような鎮痛剤；クロニジン、ニフェジピンのような心疾患薬等をあげることができる。しかしながら非蒸発性、特に非蒸発性で経皮吸収性の薬物であればこれらに限定されるものではない。薬物の使用量は、用いる薬物の薬理作用の強さ、皮膚への吸収性などによって適宜決定されるが、通常粘着剤総量に対して0.1～20重量%である。かかる薬物は粘着剤層中に粘着剤と相溶して存在してもよく、また薬効に影響しない限りにおいてはその一部が結晶となって析出しているもよい。

本発明で使用する粘着剤としては、通常の感圧

接着剤が用いられ、例えばシリコンゴム、ポリイソブレンゴム、スチレン-ブタジエン共重合ゴム、アクリルゴム、天然ゴム等を主成分とするゴム系粘性組成物；ポリビニルアルコール、エチレン-酢酸ビニル共重合のようなビニル系粘性組成物；シリコン系粘着剤、ポリウレタン弾性体、ポリエステル弾性体、ポリブタジエン弾性体などを主成分とする粘性組成物；アクリル系樹脂等の中から選択することができる。なかでもアクリル系樹脂が好ましく、特に皮膚刺激性がより少く、適度の粘着性、接着性と高度の内部集力、かつ優れた耐溶剤性という観点から、(1)炭素数4以上のアルキル基の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを少なくとも80～98モル%、(2)アクリル酸及び/またはメタクリル酸2～20モル%を共重合したアクリル系樹脂が特に好ましい。炭素数4以上のアルキル基の(メタ)アクリル酸エステルの例としては、例えばブチル(メタ)アクリレート、アミル(メタ)アクリレート、ヘキシル(メタ)アクリレート、ヘプチル(メタ)アクリレート、オク

チル(メタ)アクリレート、ノニル(メタ)アクリレート、デシル(メタ)アクリレート、2-エチルヘキシル(メタ)アクリレート等が挙げられる。これらの粘着剤は1種あるいは2種以上を複合して用いてもよい。

本発明においては、これらの粘着剤は薬物の種類に応じて組合せることもでき、例えば高い相溶性を有する粘着剤をb層に用い、d層には薬物との相溶性はさして高くはないが皮膚刺激性は少ない粘着剤を用いるという組み合わせとして、皮膚刺激性が少なく、徐放性に優れた貼付剤とすることができる。

本発明のd層、及びb層の好ましい厚みはそれぞれ5～100 μ mである。粘着剤層の厚みが大きいと残留溶媒の量が極端に高くなる傾向があるため特に好ましくは厚み50 μ m以下である。逆に粘着剤層が薄くなるとヒト皮膚に対する粘着力も低下し、編物層やフィルム層との粘着力も低下し、貼付剤の使用時安定性が低下することから、5 μ m以上、特に好ましい粘着層の厚みは10 μ m以上

である。b層とd層との関係では、前者が10～50 μm で後者は10～100 μm でb層が薄めであるのが好ましい。

本発明の貼付剤に使用するフィルムとしては、薬物の逃散をさまたげ、皮膚への密着性を低下させず、皮膚取付時に違和感を与えないという要件を満たすものが好ましく、例えばポリエチレン、ポリプロピレンのようなポリオレフィン；ポリエチレンテレフタレートのようなポリエステル；ナイロン6やナイロン66のようなポリアミド；ポリビニルアルコール、塩化ビニリデン、ポリウレタン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ゴム等のフィルムを用いることができる。これらのフィルムは単体で用いてもよく、複合したりまた積層して用いてもよい。

これらのフィルムの中でも特に厚みが4.9 μm 以下の極薄のポリエチレンテレフタレートが、熱や光に対する安定性がよく、薬物の吸着や、薬物との相互作用がないので好ましい（以下、本発明においてかかるフィルムをバックアップフィルムと

であり、0.5重量%未満では十分に高い経皮吸収性を得ることが困難で、0.5重量%以上、濃度が高まるにつれてほとんど比例的に経皮吸収性は高くなる。しかし10重量%より大きい濃度となると経皮吸収性はほとんど高まらず、むしろ粘着剤層中での E_2 の結晶化が顕著に起るようになり、その結果経皮吸収性は小さくなる傾向があり、従って10重量%より大では経皮吸収性も小さく、また得られた製剤の粘着力も不十分となるため好ましくない。中でも1乃至5重量%の濃度が好ましい。

しかも本発明者らは、粘着剤層内の E_2 濃度を0.5乃至5重量%とした貼付剤をアルミ袋等公知の貼付剤等の包装形態として保存した貼付剤であっても経皮吸収性が未だ不十分であったり、またもっと深刻な問題は経皮吸収性が大幅に変動することを多く経験した。

本発明者らは、 E_2 の経皮吸収性を高め、かかる経時変化を防ぐ手段について鋭意研究した結果、先ず、 E_2 の結晶化が外気の湿度によって顕著に変化することを発見し、それを防ぐ手段について

いう）。

また本発明では、粘着剤層の上に剥離シートを設けてもよい。剥離シートは通常使用されるものでよく、例えば表面に離形層をコーティングした紙等が挙げられる。

本発明の貼付剤で薬物としてエストラジオール又はその誘導体を含む場合には、前述のアクリル系粘着剤層中に、0.5～5重量%のエストラジオール又はその誘導体を含むせしめるのが好ましい。

かかるエストラジオール又はその誘導体とは、天然型卵胞ホルモンと合成卵胞ホルモン及びそれらの誘導体をいい、例えばエストラジオール、安息香酸エストラジオール、ジプロピオン酸エストラジオール、吉草酸エストラジオール、エチニルエストラジオール等が挙げられる（以下、本発明においては、これらエストラジオールを E_2 と略称する）。

アクリル系粘着剤層中の E_2 の濃度は最後に得られる E_2 含有貼付剤の経皮吸収性に重要な要因

鋭意検討した。その結果、(1) アクリル系粘着剤の平衡水分率は湿温度によって変化するが通常の室温状態では0.7～1.5%であること、またアクリル系粘着剤を製造する工程の一部で少量の水を使用することもあり、その場合には該アクリル系粘着剤を塗工、乾燥して粘着剤層を得る時の乾燥条件が緩和であると得られる粘着剤層中の水分率は2.0%を超えることがあることを見出した。そして、かかる水分率の粘着剤層を用いる限り、得られた貼付剤をいかにアルミ包装等で2重、3重に防湿包装しても E_2 の結晶化を防ぐことはできず、しかも水分率が異なるとその程度に応じて結晶化の程度も速度も異なるので経皮吸収性のバラツキの原因となるのである。

本発明においては、粘着剤層中の水分含有率を0.5重量%以下に低下せしめることによって E_2 の結晶化を起りにくくすることができ、さらに粘着剤層中の E_2 の濃度も5重量%以下、好ましくは3.5重量%以下に低下させて経時的に貼付剤から結晶が析出して吸収性の変化が起るのを防ぐこ

とが可能となった。

しかしながらE₂の濃度が0.5重量%以下となると経皮吸収性が極端に低くなり薬効を発現させるのが困難となる。

従って本発明においてはE₂濃度は0.5～5重量%、水分含有率は0.5重量%以下を採用するが、好ましくはE₂濃度(重量%)をC_gで表わし、水分率(重量%)をC_wとすると

$$C_w \leq 0.6 - 0.1 \times C_g$$

(但しC_wは0.5以下)

で表わされる水分含有率を採用するとき非常に安定した貼付剤とすることができる。

本発明の貼付剤の粘着剤層の水分含有率を0.5重量%以下とする方法としては、

① 本発明で使用するエストラジオール含有のアクリル系粘着剤層を作る乾燥工程において、十分な温度と時間をかけて該粘着剤層中の水分含有率を0.5重量%以下とした後、吸湿を避けるため、すばやく製剤化してアルミ袋等の防湿袋中に包装するか、除湿された環境下においてアルミ袋等防

湿袋中に放送する方法；

② 一旦、通常の方法で得た粘着剤層をそのまま又は加工後、減湿環境下、40～80℃という緩和な加温下、又は減圧下において水分含有率を0.5重量%以下とした後、アルミ袋等の防湿袋中に包装する方法；

③ 製剤化した貼付剤を減湿環境下、40～80℃という緩和な加温下、又は減圧下において水分含有率を0.5重量%以下とした後、アルミ袋等の防湿袋中に包装する方法；

④ 製剤化した貼付剤をシリカゲル、アルミナ、燐化合物等公知の乾燥剤と共にアルミ袋等の防湿袋、箱等に保存する方法

等が採用できる。上述の①、②、③の方法を採用した時は製造時に折角水分含有率を0.5重量%以下としておいたにもかかわらず、医療用貼付剤は種々の温湿度下や応力下におかれるため、わずかの透湿が起りやすく品質のバラツキを生じやすい。

防湿包装材料としては公知の通りアルミニウム箔やアルミニウム蒸着を施したプラスチック包材

であり、プラスチックとしてはテフロン、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、高密度ポリエチレン、ポリイソブチレン、ブチルゴム、塩酸ゴム等が好ましいのであるが、本研究者らの検討結果では、ここで使用するアルミニウム箔又はアルミニウム蒸着のアルミニウムの厚みが重要であった。包装材料は通常外観の美しさ、手触りに加えて経済性を考えて設計されアルミニウムの厚みは7μ以下が多いが、本発明の目的上はアルミニウムの厚みは8μ以上、より好ましくは9μ以上が好ましかった。防湿包装の別の形態はブリキ等の缶入り包装であるが、持運びに不便であり、経済的にも問題がありあまり推奨できない。

貼付剤による貼付部位の皮膚カブレの原因としては粘着剤層中に残存する残留溶媒にもある。即ち粘着剤層を作るのに使用した各種の有機溶媒が得られた粘着剤層中に残留することは知られているが、この在留溶媒の量の調整が皮膚カブレの低減に重要である。本発明者等の検討では、皮膚カブレを有意に少なくするにはこの残留溶媒の量は粘

着剤に対して100ppm以下、好ましくは50ppm以下とすることが望ましいが、本発明の水分含有量を低下させるために上述の①、②、③、④の方法を用いることにより残留溶媒も同時に低下させることができ好ましい。

本発明のE₂を含有するアクリル系粘着剤層には、また、ポリビニルピロリドンを用いることが望ましい。即ち、アクリル系粘着剤層にE₂濃度を経皮吸収性がほぼ最適となる約3重量%としても、その経皮吸収性は不十分なことがあり、さらにより重要なことは経時するに従って粘着剤層中でE₂が結晶となって析出し、これに伴って経皮吸収性が変化する場合があるからである。本発明者らは、E₂の経皮吸収性を高め、かかる経時変化を防ぐ手段について鋭意検討した結果、ポリビニルピロリドンを0.5～15重量%含有せしめることが有効であることを見出した。

本発明のポリビニルピロリドンとは、分子量約100,000以上のN-ビニル-2-ピロリドンの重合体をいう(以下、本発明においてPVPと略称

する)。

PVPの重合度がこれより小さくなると、アクリル系粘着剤層を作るためにいわゆるドーブ(粘着剤を有機溶媒に溶解したもの)にPVPを溶解したとき、ドーブがゲル化して均一な厚みの粘着剤層を作るのが困難となり、また得られるアクリル系粘着剤層中にゲル状となったPVPが斑となって多数存在するようになり、またE₂の経皮吸収促進効果も少くなる傾向がある。

本発明のPVPは、PVP以外に少量の他のモノマーやポリマーが共重合されていても、本発明の効果を得られる限り本発明の範囲内に含まれる。

かかるPVPはアクリル系粘着剤層中の粘着剤に対して0.5～15重量%含有せしめるのが好ましい。15重量%より大となると得られる粘着剤層の粘着力が不十分となりがちである。0.5重量%未満では、十分な経皮吸収促進効果及びE₂の結晶化防止効果が得られにくい。

経皮吸収促進効果、及びE₂の結晶化防止効果、即ち経時安定性の向上効果は、粘着剤層中のE₂

下の水分含有率となるようにすることができる。

かかる場合には、シリカゲル等の乾燥剤を介在させることも効果的である。

本発明のかかる製剤が十分に経皮吸収性を与えるためには患者に製剤を貼付したときには製剤中の水分率が0.9%以上、好ましくは1.0%以上になるように密封性を保たれることが望ましい。

本発明においては、このようにしてE₂及びアクリル系粘着剤を、好ましくはPVPを含有せしめて溶媒存在下に混合し、得られたアクリル系粘着剤ドーブを通常のコーティングマシンで塗布、乾燥し、好ましくは所定の水分含有率として溶媒を除いてその厚みが5乃至100 μmでE₂を含有するアクリル系粘着剤層を得る。

このようにして得られたE₂を含有するアクリル系粘着剤層を用いて、前述の第一の製造法に従って、本発明のE₂を含有するアクリル系粘着剤層からなるエストラジオールの貼付剤原反が提供される。

かかる貼付剤原反は前述のように適当な大きさ、

濃度と無関係ではないが、PVPの濃度が高い程得られる効果は大きくなる傾向にある。10重量%以上ではその増加傾向は少ないであり、好ましい範囲は0.5乃至5重量%である。

粘着剤層にPVPを含む本発明のエストラジオール含有貼付剤では、特定量のPVPを含有せしめることにより、E₂の結晶化を防止し、優れた経皮吸収性が得られているが、本発明者らはさらに、この貼付剤中の水分含有率を一定以下に低く保つことによって、より長期安定な貼付剤が得られることを知見した。

従って、本発明の貼付剤においては、貼付剤中の水分含有率が貼付剤に対して1重量%以下、好ましくは0.7重量%以下であることが好ましい。かかる所定の量の水分含有率は貼付剤製造の際の乾燥温度、時間等を制御することによってなされるが、長期的に維持するためには、更に貼付剤の水分含有率が0.2重量%以下となるように製造し、例えば防湿性のある包装材料中に、乾燥状態となるように密封することによって、前記1重量%以

形状に裁断してE₂含有貼付剤として使用することができる。

本発明のブアレノルフィン類を含有する貼付剤では前記した従来技術の欠点に鑑みて投与方法が簡便であり、かつ薬物血中濃度が安定した安全性の高い方法でブアレノルフィンを投与するための製剤が提供される。

本発明のブアレノルフィン類とは、フリーのブアレノルフィン又はブアレノルフィン塩酸塩等のブアレノルフィンの薬学的に許容される塩類をいう。以下本発明ではかかるブアレノルフィン類をBNと略称する。

本発明においては、かかる粘着剤中に、粘着剤総量に対しBNを1～20重量%、より好ましくは5～15重量%含有させるのが好ましい。

一般に粘着剤中の薬物濃度が高くなる程、貼付剤からの薬物放出性は高まる傾向にある。しかしながらBNの場合、粘着剤中の含有率が1～10重量%ではBN放出性が高まるが、約10重量%を超えると逆にBN放出性は低下する。特に含有率が

1重量%未満又は20重量%より大では、前者ではヒトで十分な薬効を発現させるBN血中濃度を得るための製剤の貼付面積が大きくなったり、また後者では皮膚刺激の増大や、ブアレノルフィンの結晶化による粘着力の低下等が起こり、BNの他の投与形態に対する優位性が薄れ易い。

一方、皮膚刺激を少く保つために好ましい貼付剤の大きさは約100 μm 以下である。また製剤の取扱い性からも極端に小さい製剤も問題があり、好ましい貼付剤の大きさは3 μm 以上である。好ましくは20~100 μm である。

本発明の貼付剤においては粘着剤層としてd層とb層の2層の粘着剤層を用いるがd層にのみBNを含有させたり、d層にb層より高濃度のBNを含有させたりすることによって、貼付剤中のBNの使用量を少なくすることが可能となり、長期運用をしても副作用の少いBN貼付剤の提供が可能となる。

本発明のBNを含有する貼付剤の製造方法としては、前述の第一の製造法があげられる。

うにするためにも粘着剤層を10~60 μm と薄くするのが好ましい。

また貼付剤中のBN総含有量も重要である。本発明におけるBN総含有量とは貼付剤全体におけるものをいい、ヒトで十分に長時間徐放して鎮痛効果を発揮させるためにはBN総含有量0.6mg以上が好ましい。また一方、30mg以上となるのは過剰投与等、安全性やコスト上からも好ましくない。特に好ましい範囲は1~15mgである。

BNは臨床薬用量が少なく、その薬用量からみると比較的経皮吸収され易い薬物であり、特に塩となっていないフリー体は経皮吸収され易く、上述の貼付剤によっても十分その目的を達成できると考えられる。

しかしながら、特に癌末期患者に対して疼痛除去のため本貼付剤を使用する場合、その使用は常時でありしかもその期間は数年に亘る長期であるため、貼付剤としてより小さく、しかも十分な除痛が得られるような高い血中濃度を与える貼付剤である必要がある。

本発明の各粘着剤層の厚みは10~100 μm であるのが好ましい。粘着剤層の厚みが大きくなると粘着剤層を作るときに用いた溶媒を除去するのが困難となり、残留溶媒の問題を生じる。即ちかかる残留溶媒は皮膚刺激、例えば皮膚カブレの大きな要因となる。また粘着剤層が厚くなりすぎると、得られる貼付剤の切断面に粘着剤層が露出する量が大きくなり、長時間貼付したときに外部の異物が付着し、黒く汚れた状態となり患者に不快感を与えるようになる。好ましい厚みは100 μm 以下である。逆に粘着剤層が15 μm より小さくなるとヒト皮膚に対する粘着力は大きく低下し、特に10 μm 以下となると長時間安定してヒト皮膚に貼付しておくのはむずかしくなる。特に好ましい厚みは10~60 μm である。

残留溶媒を少なくする方法としては、粘着剤層作成時の乾燥を強化、即ち、乾燥温度 \times 乾燥時間を大きくすることが一般に行われるが、BNの場合、BNの熱安定性が悪いので乾燥温度を高くするのは好ましくなく、残留溶媒が揮散しやすいよ

そこで本発明の貼付剤には、吸収促進剤を使用することも望ましい。かかる吸収促進剤の例としては、

(1) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10(以下ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油をHCOと略称する)、HCO-40、HCO-50、HCO-60、ポリソルベート40(以下ポリソルベートをツイン[®]と略す)、ツイン[®]、ツイン[®]-65、ツイン[®]-80、トリオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコールモノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロマクロゴール、セスキオレイン酸ソルビタン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の非イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤等の界面活性剤；

(2) モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノール

アミン、トリイソアロパノールアミン等のアミン類；

(3) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機のアルカリ性化合物；

(4) ポリビニルピロリドン、プロピレングリコール、ベンジルアルコール、メントール、硝酸イソソルビド、ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、エタノール等がある。

かかる吸収促進剤は粘着剤に対して0.1～5重量%使用するのが好ましい。0.1重量%より少なくても十分な吸収促進効果が得られず、5重量%を超えると得られる貼付剤の粘着力が低下する傾向がある。かかる吸収促進剤は単独に用いてもよく、1種又は2種以上を混合して用いてもよい。

かかる吸収促進剤のうちアミン類、及び／又は無機のアルカリ性化合物はBNがブアレノルフィンの塩酸塩であるとき、ブアレノルフィン塩酸塩に対して当モル以下の量で用いるとき、特に効果が大きい。またエタノールを吸収促進剤として用

いるときは貼付剤中にエタノールのリザーバーを設け、かかるリザーバーからエタノールがほとんど一定速度で放出されるような剤型とすることにより、BNの経皮吸収量を制御できる。

以上のようにして得られたBNを含有する本発明の貼付剤は取扱い性に優れ、安定したBN血中濃度が得られる、安全性の高い貼付剤である。

本発明の貼付剤は、必要に応じてその他の吸収促進剤、溶解助剤、拡散助剤、充填剤などを含有していてもよい。

本発明で用いられる吸収促進剤又は拡散助剤としては、前記に例示したものの他に例えばラウリル硫酸ナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、アルキルジフェニルエーテルジスルホン酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸塩、ポリオキシアルキルフェニルエーテルサルフェートアンモニウム塩などの界面活性剤；グリセリン、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、高級脂肪酸アルコールなどのアルコール類；ジメチルスルホキ

シド及びアルキルメチル誘導体；サリチル酸、尿素、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ラノリン、アラントイン、スクアレン、カーボボール、ジイソアロピルアジペート、ピログルタミン酸ラウリルエステル、エチルラウレート、ニコチン酸メチル、ソルビトール及びドデシルピロリドン、メチルピロリドンのようなピロリドン誘導体、オリーブ油、ヒマシ油、流動パラフィン、ワセリン、ゼラチン、アミノ酸、ニコチン酸ベンジル、 β -メントール、カンファー、ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンなどを用いることができる。

かかる拡散助剤を蒸発性の薬物と共に薬物溶液に入れておき中空繊維織物積層物に含浸させると粘着性への移行性が十分でない薬物の場合でも移行性を高めることが可能となり好ましい。

充填剤としては、水、酸化チタン、炭酸カルシウム、石コウ、ケイ酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、珪藻土、カーボンブラック、ベンガラ、各種の顔料、流動パラフィン、ワセリン、乳糖、

香料、脱臭剤、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリスチレン等の合成樹脂の粉末や成形物等を挙げることができる。

〔産業上の利用性〕

以上説明したように、本発明に従った貼付剤は、少なくともいずれかの層に蒸発性又は非蒸発性の薬物を含有する粘着剤層（b層及びd層）の間に、外周方向に貫通した孔を有しかつその内部に実質的に薬物を含有しない中空繊維からなる、目付が10～100 g/m²の編物（c層）を設けて貼付剤を構成するので、貼付剤を皮膚に適用した場合に貼付部位に適度な荒れを与えるが過剰な蒸れを防ぎ、従って所望の経皮吸収性（徐放性）を有しかつ皮膚カブレの発生を顕著に防止した経皮投与用貼付剤として利用することができる。また本発明に係る貼付剤は中空繊維からなる特定の編物を使用しているため貼付剤自体が非常に柔軟であり、皮膚刺激がほとんどなく、また必要な密封性を維持しつつ、残留溶媒が少なくしかも取扱い性に優れかつ安全性を高めた貼付剤として広く利用されるこ

とになろう。

[実施例]

以下に実施例をあげて本発明を、さらに詳細に説明する。実施例中の部は重量部を示し、実施例中に出てくる特性は以下の方法で測定した。

(i) 吸水速度試験法 (JIS-L 1018に準ず)

繊維を絹物にし、この絹物をアニオン性洗剤ザブ(花王石鹼社製)の0.3%水溶液で家庭用電気洗濯機により40℃で30分の洗濯を所定回数繰り返す、次いで乾燥して得られる試料を水平に張り、試料の上1cm高さから水滴を1滴(0.04cc)滴下し、水が完全に試料に吸収され反射光が観測されなくなるまで時間を測定する。

(ii) 吸水率測定法

絹物を乾燥して得られる試料を水中に30分以上浸漬した後、家庭用電気洗濯機の脱水機で5分間脱水する。乾燥試料の重量と脱水後の試料の重量から下記式により求めた。

$$\text{吸水率} = \frac{\text{脱水後の試料重量} - \text{乾燥試料重量}}{\text{乾燥試料重量}} (\%)$$

(iii) 硝酸イソソルビドの血中濃度測定法

3 mlの採取血液より、血漿を分離した後、4 mlのN-ヘキサンで抽出し濃縮して、酢酸エチルを加えて100 μ lとし、GC-ECDにより定量した。

(iv) BN血中濃度測定法

1 mlの採取血液より、血漿を分離した後、文献(Journal of Chromatography, 338 (1985) 89-98)記載の方法に拘じてGC-MS法で定量した。

また、実施例で使用する中空繊維及び粘着剤溶液は以下の方法で作成した。

(1) 中空糸試料(1)

テレフタル酸ジメチル297部、エチレングリコール265部、3,5-ジ(カルボメトキシ)ベンゼンスルホン酸ナトリウム53部(テレフタル酸ジメチルに対して11.7モル%)、酢酸マンガ4水塩0.084部及び酢酸ナトリウム3水塩1.22部を精溜

塔付ガラスフラスコに入れ、常法に従ってエステル交換反応を行い、理論量のメタノールが留出した後反応生成物を精溜塔付重縮合用フラスコに入れ、安定剤として正リン酸の56%水溶液0.090部及び重縮合触媒として三酸化アンチモン0.135部を加え、温度275℃で、常圧下20分、30mmHgの減圧下15分間反応させた後高真空下で100分間反応させた。最終内圧は0.39mmHgであり、得られた共重合ポリマーの極限粘度は0.402、軟化点は約200℃であった。反応終了後共重合ポリマーを常法に従いチップ化した。

この共重合ポリマーのチップ15部と極限粘度0.640のポリエチレテレフタレート(チップ85部)とをナウタ・ミキサー(細川鉄工所製)中で5分間混合した後、窒素気流中にて110℃で2時間、更に150℃で7時間乾燥した後、二軸スクリー式押出機を用いて285℃で熔融混練してチップ化した。このチップの極限粘度は0.535、軟化点は261℃であった。

このチップを常法により乾燥し、紡糸口金に巾

0.05mm、径0.6mmである円形スリットの2箇所が閉じた円弧状の開口部をもつものを使用し、常法に従って紡糸し、外径と内径の比が2:1の中空繊維(中空率25%)を作った。この原糸は300デニール/24フィラメントであり、この原糸を用い常法に従って延伸倍率4.2倍で延伸し、71デニール/24フィラメントのマルチフィラメントを得た。このマルチフィラメントをメリヤス織地にし、常法により精練、乾燥後、1%のカセイソーダ水溶液でかつ沸騰温度にて2時間処理してアルカリ減量率15%、吸水速度3秒、吸水率80%の絹物を得た。得られた絹物を縦方向に1.5倍引き伸ばして100℃で1分間熱をかけてヒートセットして目付38g/m²の絹物を得た。本絹物の縦横方向のループの数はそれぞれ7ヶ/cm、14ヶ/cmであった。

得られた中空繊維は、該中空繊維断面全体に散在し繊維方向に配列し、かつその少なくとも1部は中空部まで連通している微細孔を有する中空繊維であった。

(2) 中空糸試料(2)

中空系試料(1)の作成において得られたメリヤス編地にアルカリ処理を行わないものであり、吸水速度は230秒、吸収率は38%の編物である。中空系試料(1)の場合と同様にしてヒートセットして得た編物の目付は45g/cm²であり、ループ数の和は中空系試料(1)と同じであった。

この中空繊維は外周方向に貫通した孔を有さない。

(3) 粘着剤溶液(1)

2-エチルヘキシルアクリレート97.4部、メタアクリル酸2.5部、ポリエチレングリコール(重合度14)ジメタクリレート0.1部、過酸化ベンゾイル1.0部及び酢酸エチル100部を還流冷却器、かきまぜ機を有する反応容器に仕込み窒素雰囲気下60℃でゆっくり攪拌しながら9時間重合を続けた。重合転化率は99.9%であった。

得られた重合体溶液に酢酸エチル500部を加えて固形分濃度を約20%に調節した。

実施例1-1

固形分濃度20%の粘着剤溶液(1)500部に対し

粘着剤層の厚みは40μm(第1図のd)であった。

該貼付剤原反を2cm×2cmに裁断し、体重約180gの除毛したラットの背部に貼付し、所定時間に採血し、血漿中のISDNを測定した。結果を第1-1表に示した。

比較例1-1

固形分濃度20%の粘着剤溶液500部に対しISDN16部を加えたのち、シリコンコートした離型フィルムの上に乾燥後の粘着剤層の厚みが60μmとなるように塗工し、70℃で1分間、90℃で3分間乾燥した。

得られた粘着剤中の酢酸エチル残量は153ppmであり、ISDNの含量は8.7g/m²であった。酢酸エチルの残留量を減少させるために乾燥温度を90℃で1分間、130℃で3分間としたところ、ISDNの含量は8.1g/m²となった。この時の残留酢酸エチルは79ppmであった。

該粘着剤の片面に厚み3.5μmのポリエチレンテレフタレートフィルムを圧着したのち、大きさ2cm×2cmに裁断して実施例1と同じ要領でラッ

硝酸イソソルビド(ISDN)13部を加えたのち、シリコンコートした離型フィルムの上に乾燥後の粘着剤層の厚みが20μmとなるように塗工し70℃で2分間、110℃で3分間乾燥した。得られた粘着剤層中の酢酸エチル残量は49ppmであり、ISDNの顔料は2.4g/m²であった。該ISDNを含有する粘着剤層を3分割して、同一組成の粘着剤層を3層(これを粘着剤層d1、粘着剤層d2、粘着剤層bとする)を得た。

次に粘着剤層bの片面に厚み3.5μmのポリエチレンテレフタレートからなるフィルム(第1図のa)を圧着した。次に、該粘着剤層bの自由となっている面に中空系試料(1)(第1図のc)を圧着した。該中空系試料(1)の自由となっている面に粘着剤層d1を圧着し、さらに該粘着剤層d1の自由となっている面に粘着剤層d2を圧着してISDNを8.4g/m²含有し、残留溶媒が45ppmの貼付剤原反を得た。

本貼付剤のバックングフィルム側粘着剤層の厚みは20μm(第1図のb)であり、ヒト皮膚側の

との貼付試験を行った。

結果を第1-1表に示した。本製剤はベラベラとしたフィルムのようにあり、非常に取扱いにくいものであった。

また試験後のラットの皮膚にはいずれも明らかな紅斑が見られた。

比較例1-2

中空系試料(1)の代りに中空系試料(2)を用いた以外は実施例1-1と同じ要領で貼付剤を得、ラットでの貼付試験を行った。結果を第1-1表に示した。

本製剤は手触り試験でも、明らかに実施例1-1の貼付剤に比較すると固いものであり、また試験後のラットの皮膚には紅斑が見られた。

第1-1表

ISDNのラット血中濃度
(n=3の平均値)

単位 (ng/ml)

製 剤	貼付時間 (hrs)				
	0	1	3	8	24
実施例1-1	0	165	284	321	169
比較例1-1	0	520	457	272	164
” 1-2	0	131	227	301	143

性を示すことが明らかである。これに対して、比較例1-3は十分な血中濃度が得られず、比較例1-4、1-5は試験後のラットの皮膚には紅斑が見られた。

実施例1-2～1-3及び比較例1-3～1-5

中空糸試料(1)の作成の項で示した71デニール/24フィラメントのマルチフィラメントを用いて目付の異なる絹物地及び織物地を作成し、常法により精練・乾燥後、1%のカセイソーダ水溶液でかつ沸騰温度にて2時間処理してアルカリ減量約15%の絹物及び織物を得た。この織絹物を用いて実施例1-1の要領でラット貼付試験を行った結果を第1-2表に示した。

第1-2表から、本発明の貼付剤は優れた徐放

第1-2表

ISDNのラット血中濃度 (n=3の平均値)

(単位: ng/ml)

	織絹組成	減量後の 織絹物目付	絹物のルーフの数(枚/cm)			貼付時間 (hrs)				
			縦	横	和	0	1	3	8	24
実施例1-2	絹物	52	8	16	24	0	120	223	312	125
” 1-3	”	26	12	14	26	0	208	317	298	151
比較例1-3	絹物	147	20	27	47	0	62	111	73	17
” 1-4 *1	”	9	18	20	38	0	381	440	213	85
” 1-5 *2	織物	34	—	—	—	0	201	298	255	164

*1 絹物の取扱い性が悪かった。

*2 製剤に伸縮性がなく固かった。

試験例 1-1

I SDNを使用しないこと及び生産スケールを10分の1としたことを除いてその他の条件はまったく実施例 1-1～1-3、比較例 1-1～1-5と同じ条件でI SDNを含有しないいわゆるプラセボ製剤を作り、さらに比較例 1-1において3.5 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルムの代わりに6 μ mのポリエチレンテレフタレートを用いたものを比較例 1-6のプラセボ製剤とし、裁断して3 $\text{cm} \times 3 \text{cm}$ の貼付剤として、年令20～30才、体重56～72kgの健康な成人5名の背中中央部にランダムに各人に各貼付剤1枚ずつ合計9枚を貼付し、貼付2日後に取外した時の皮膚のカブレ状態を判定した。判定は無反応を0とし、わずかに紅斑となったものを1、明らかに紅斑となったものを2、丘疹等が発生したものを3として5名の判定点の合計で判定した結果を第1-3表に示した。

第1-3表 ヒト貼付試験

貼 付 剤	皮膚カブレ (5名の合計点)
実施例 1-1 のプラセボ	2
〃 1-2 〃	2
〃 1-3 〃	4
比較例 1-1 のプラセボ	11
〃 1-2 〃	8
〃 1-3 〃	2
〃 1-4 〃	7
〃 1-5 〃	10
〃 1-6 〃	13

第1-3表から、本発明の貼付剤は皮膚カブレが著明に低減化されていることが明らかである。

なお、比較例 1-3のものは、第1-2表に示したごとく、十分な血中濃度が得られなかった。

実施例 1-4

前述「(3) 粘着剤溶液」において調製した粘着剤を含む酢酸エチル溶液をシリコンコートした

離型フィルム（フィルムの基材は厚み75 μ mのポリエチレンテレフタレートである）の上に乾燥後の厚みが20 μ m、及び40 μ mとなるように塗工し、90℃で1分間、続いて130℃で3分間乾燥して厚み20 μ mの粘着層(1)及び粘着層(2)の2種類の粘着剤層を得た。該粘着剤層中の残留溶媒は20 ppm以下であった。

厚み3.5 μ mで幅1000mm、長さ100 mのポリエチレンテレフタレートのフィルムの片面に幅980mmの残留酢酸エチル22ppm、厚み20 μ m、長さ100 mの粘着剤層(1)を粘着させ、次に該粘着剤層(1)の上に幅1000mmで長さ100 mの中空系試料(1)を圧着した。この中空系試料(1)の表面に、I SDNを30重量%含有するアセトン溶液を連続的に接触させてアセトン溶液をほぼ全面に均一に含浸させた。かくして得られたアセトン溶液含浸の積層体の带状物は室温送風下を5分間通過させることにより、ほとんど完全にアセトン溶媒は除かれ、I SDNを9 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 含有する積層体を得られた。該I SDN含浸積層体は内径7.6 cm 、幅

1000mmの紙管を中心として固くロール状に巻取らしめた。

かくして得られたロール状のI SDN含浸積層体積層体を厚み約100 μ mのアルミニウム箔で包んだ後70℃の恒温下24時間加温した。この加温操作により、中空系試料中のI SDNはほとんど全部粘着剤層(1)に移行したことをサンプリングして確認した。

該加温済のI SDN含浸積層体の中空系試料(1)の自由となっている面に残留酢酸エチル38 ppm、厚み40 μ mで幅980 mm、長さ100 mの新しい粘着剤層(2)を圧着して貼付剤原反を得た。該原反中の残留酢酸エチルは粘着剤に対して18ppmであった。

該貼付剤原反を2 $\text{cm} \times 2 \text{cm}$ に裁断し、体重約180 gの除毛したラットの背部に貼付し、所定時間に採血し、血漿中のI SDNを測定した。結果を第1-4表に示した。

実施例 1-5

実施例 1-4で得た貼付剤原反を2 $\text{cm} \times 2 \text{cm}$ に

裁断したのち、アルミ袋に入れヒートシールした後40℃で2日間加温処理した貼付剤を体重約180gの除毛したラットの背部に貼付し、所定時間に採血し、血漿中のISDNを測定した。結果を第1-4表に示した。

比較例1-7

中空系試料(1)の代りに中空系試料(2)を用いた以外は実施例1-4と同じ要領で貼付剤を得、ラットでの貼付試験を行った。結果を第1-4表に示した。

但し、中空系試料(2)を用いたときには中空系試料(2)の自由となっている編物の面に30重量%含有するアセトン溶液を連続的に接触させて、均一にアセトン溶液が編物面に含浸させられたものを得ようとしたが、中空系試料(2)がアセトン溶液を吸収しないために連続的方式は採用できなかった。そこでアセトン溶液を中空系試料(2)の自由となっている面上に均一となるようにスプレーした。このとき中空系試料(2)上のISDN量のバラツキは中空系試料(1)を用いた場合より明ら

かに2~3倍大きかった。また、ISDNを含浸させた中空系試料(2)上のアセトンが全体量のおおよそ30~50%以上が蒸発するまでは扱いを慎重にしないと、含量バラツキの原因となった。

また、アセトンが完全に蒸発した後は中空系試料(2)上でISDNの結晶が繊維表面にもろく、部厚く付着しており、そのためか粘着層(2)との圧着も非常に弱い粘着性しか与えなかったので連続的な工業生産には向かないと判断した。

第1-4表

ISDNのラット血中濃度
(n=3の平均値)

単位 (ng/ml)

製 剤	貼付時間 (hrs)				
	0	1	3	8	24
実施例1-4	0	150	263	305	181
” 1-5	0	294	317	313	120
比較例1-7	0	125	236	289	176

実施例1-6, 1-7及び比較例1-8~1-10

中空系試料(1)作成の項で示した71デニール/24フィラメントのマルチフィラメントを用いて目付の異なる編物地及び織物地を作成し、常法により精練・乾燥後、1%のカセイソーダ水溶液でかつ沸騰温度にて2時間処理してアルカリ減量率約15%の編物及び織物を得た。この織編物を用いて実施例1-4の要領でラット貼付試験を行った。結果を第1-5表に示した。

第1-5表
ISDNのラット血中濃度 (n=3の平均値)

	織編 組成	減量後 の織編 物目付	織物のルーアの数 (ヶ/cm)			貼付時間 (hrs)					備 考
			縦	横	和	0	1	3	8	24	
実施例1-6	織物	52	8	16	24	0	121	195	272	112	織物の取扱性が悪く バラツキも大きい ・製剤に伸縮性がなく 固い
" 1-7	"	26	12	14	26	0	200	307	312	160	
比較例1-8	織物	147	20	27	47	0	52	101	67	15	
" 1-9	"	9	18	20	38	0	362	402	320	101	
" 1-10	織物	34	—	—	—	0	193	282	267	198	

実施例1-8

実施例1-4において中空系試料(1)の代りに、中空系試料(1)の製法において中空率8%、アルカリ減量率22%となるようにして得られた中空系試料を用いる以外は同様にして、ISDNを含有する貼付剤原反を得た。

得られた貼付剤原反を用いて実施例1-4と同様にして血漿中のISDNを測定した結果、血中濃度はほぼ同様に推移し、また貼付部位に皮膚カブレ等は見られなかった。

実施例2-1

固形分濃度20%の粘着剤溶液500部に対してエストラジオール2.5部を加えたのち、シリコンコートした離型フィルムの上に乾燥後の粘着層の厚みが20 μ mとなるように塗工し70℃で2分間、110℃で3分間乾燥した。得られた粘着剤層中の酢酸エチル残量は39ppmであり、エストラジオールの含量は0.53 μ g/cm²であった。該エストラジオールを含有する粘着層を3分割して、同一組成の粘着剤層を3層(これを粘着剤層d1、粘着剤層

d2、粘着剤層bとする)を得た。

次に粘着剤層bの片面に厚み3.5 μ mのポリエチレンテレフタレートからなるフィルム(第1図のa)を圧着した。次に、該粘着剤層bの自由となっている面に中空系試料(1)(第1図のc)を圧着した。該中空系試料(1)の自由となっている面に粘着剤層d1を圧着し、さらに該粘着剤層d1の自由となっている面に粘着剤層d2を圧着してエストラジオールを1.6 μ g/cm²含有し、残留溶媒が34ppmの貼付剤原反を得た。

本貼付剤のバックリングフィルム側粘着剤層(第1図のb)の厚みは20 μ mであり、ヒト皮膚側の粘着剤層の厚みは40 μ m(第1図のd)であった。

該貼付剤原反を2cm \times 2cmに裁断し、体重約180gの除毛したラットの背部に貼付し、所定時間に採血し、血漿中のエストラジオールをラジオイムノアッセイ法で測定した。結果を第2-1表に示した。

比較例2-1

固形分濃度20%の粘着剤溶液500部に対しエス

トラジオール2.5部を加えたのち、シリコンコートした離型フィルムの上に乾燥後の粘着剤層の厚みが60 μ mとなるように塗工し、70℃で1分間、90℃で3分間乾燥した。

得られた粘着剤中の酢酸エチル残量は172ppmであり、含量は1.6 g/m²であった。酢酸エチルの残留量を減少させるために乾燥温度を90℃で1分間、130℃で3分間としたところ、エストラジオールの含量は1.6 g/m²となった。この時の残留酢酸エチルは83ppmであった。

該粘着剤の片面に厚み3.5 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルムを圧着したのち、大きさ2cm \times 2cmに裁断して実施例2-1と同じ要領でラットの貼付試験を行った。

結果を第2-1表に示した。本製剤はべらべらとしたフィルムのものであり、非常に取扱いにくいものであった。

また試験後のラットの皮膚にはいずれも明らかな紅斑が見られた。

比較例2-2

24フィラメントのマルチフィラメントを用いて目付の異なる編物地及び織物地を作成し、常法により精練・乾燥後、1%のカセイソーダ水溶液でかつ沸騰温度にて2時間処理してアルカリ減量率約15%の編物及び織物を得た。この織編物を用いて実施例2-1の要領でラット貼付試験を行った。結果を第2-2表に示した。

第2-2表から、本発明の貼付剤は優れた徐放性を示すことが明らかである。これに対して、比較例2-3は、充分な血中濃度が得られず、また比較例2-4、2-5は試験後のラットの皮膚には紅斑が見られた。

中空糸試料(1)の代りに中空糸試料(2)を用いた以外は実施例2-1と同じ要領で貼付剤を得、ラットでの貼付試験を行った。結果を第2-1表に示した。

本製剤は手触り試験でも、明らかに実施例2-1の貼付剤に比較すると固いものであり、また試験後のラットの皮膚には紅斑が見られた。

第2-1表

エストラジオールのラット血中濃度

(n=3の平均値)

単位 (pg/ml)

製 剤	貼付時間 (hrs)				
	0	1	3	8	24
実施例2-1	13	411	607	599	183
比較例2-1	22	780	1003	566	114
" 2-2	22	344	540	656	128

実施例2-2～2-3及び比較例2-3～2-5

中空糸試料(1)作成の項で示した71デニール／

第2-2表
エストラジオールのラット血中濃度 (n=3の平均値)

(単位: pg./ml)

	経口組成	減量後の 経口剤目付	経口剤のループの数(ヶ/cm)			貼付時間 (hrs)				
			縦	横	和	0	1	3	8	24
実施例2-2	経口剤	52	8	16	24	18	301	511	554	147
〃 2-3	〃	26	12	14	26	24	500	763	602	133
比較例2-3	経口剤	147	20	27	47	25	140	254	261	54
〃 2-4 *1	〃	9	18	20	38	11	615	912	519	123
〃 2-5 *2	経口剤	34	—	—	—	16	185	411	520	206

*1 経口剤の取扱い性が悪かった。

*2 製剤に伸縮性がなく固かった。

実施例3-1

粘着剤溶液(1) 100部にエストラジオール(E₂) 0.5部をメタノール15部に溶解した液全量を加え、さらに酢酸エチル25部を加えて攪拌して均一なドープを得た。該ドープをシリコンコートした離型紙の上に乾燥後の厚みが20 μ m及び40 μ mとなるように塗工し、90℃で1分間、120℃で2分間乾燥してE₂ 2.5重量%含有する粘着剤層を得た。

得られた20及び40 μ mの粘着剤層中の残留溶媒は、それぞれ41ppm、123ppmであり、水分含有率はいずれも0.7重量%であった。

得られた20 μ mの粘着層(第1図のb)の片面全面に厚さ3.5 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルム(第1図のa)を圧着し、該粘着剤層の自由となっている反対の面全面に中空系試料(3)の経口剤(第1図のc)を圧着し、該経口剤の自由となっている面に先述の厚さ40 μ mの粘着剤層(第1図のd)を圧着して貼付剤原反を得た。貼付剤原反を大きさ5 \square に裁断したのち以下の通りの方

法で減湿させ、包装した。即ち、真空乾燥器中で圧力約5mmHg以下のもと24時間加温し、真空乾燥器から取出し後は吸湿を避けながらアルミニウム箔の厚み12mmであり、ポリエチレンがラミネートされたアルミニウムの袋に入れヒートシールした。

かくして得られた貼付剤中のE₂含量は粘着剤に対し、2.5重量%であり、粘着剤層に対する水分含有率0.17重量%であり、残留溶媒は20ppm以下であった。該貼付剤は医薬品の通常の短期安定性評価条件である温度40℃、湿度75%RHを採用して、該条件下で3ヶ月経過しても水分率は0.17%であった。

この40℃、75%RHで3ヶ月経過した貼付剤を電気バリカンで除毛した7週令、雄のヘアレスラットの背部に貼付し(n=5)、貼付後2時間、4時間、8時間、24時間に採血して血清を分離し血清中のE₂をラジオイムノアッセイ法で測定した。

血中濃度の結果を最高血中濃度C_{max}、及び血中濃度VS時間の曲線下面積であるAUCにまとめて第3-1表に示した。

実施例3-2～3-5、比較例3-1～3-5

エストラジオール (E_2) の使用量を変化させたこと、貼付剤原反を裁断後の減湿条件を変化させたことにより、 E_2 濃度及び水分含有率を変えたこと以外は実施例3-1と同じ操作により貼付剤を得、温度40℃、湿度75%RHで3ヶ月経時させた後ヘアレスラット貼付試験を行った結果を第3-1表に示した。

第3-1表

貼付剤の評価結果 (40℃、75%RH、3ヶ月保存)

	粘着剤層組成		血中濃度	
	E_2 濃度 (重量%)	水分含有率 (重量%)	AUC (pg·hr/ml)	C_{max} (pg·hr/ml)
実施例3-1	2.5	0.17	11383	1032
" 3-2	0.6	0.38	7251	488
" 3-3	"	0.29	12263	1116
" 3-4	"	0.45	6606	540
" 3-5	4.5	0.09	10005	782
比較例3-1	0.3	0.11	3640	232
" 3-2	0.6	0.82	3565	236
" 3-3	2.5	0.69	4620	276
" 3-4	4.5	0.62	4106	341
" 3-5	7.0	0.14	3106	180
" 3-6	2.5	1.90	1648	79

第3-1表から、本発明の貼付剤が優れた経時安定性を有し、かつAUC、 C_{max} でも優れた効果を示すことが明らかである。

比較例3-6

実施例3-1で得た E_2 含量2.5重量%、粘着剤層に対する水分率0.17%の貼付剤をアルミ袋包装することなく40℃で75%RHの条件下に2週間置いたものの水分含有率は1.9%であり、 E_2 が粘着剤層中で凝集しておりヘアレスラットの貼付試験結果も第3-1表に示す通り、非常に悪いものであった。

実施例3-6

実施例3-1で得た E_2 含量2.5重量%、粘着剤層に対する水分含有率0.17%の貼付剤をアルミ袋に包装した。このとき実施例3-1で用いたアルミ箔の厚み12mmでなく、アルミ箔7mmの袋を用いてシール幅6mmでヒートシールして1袋に1枚ずつの貼付剤の入ったもの20袋を得、40℃で75%RH条件下で経時的に各回5枚ずつ平均値で水分含有率の変化を調べた。

1ヶ月後で0.23重量%、2ヶ月後で0.31重量%、3ヶ月後で0.38重量%、4ヶ月後で0.44重量%であり、バラツキも大きかった。

実施例3-7

実施例3-1で得た E_2 含量2.5重量%、粘着剤層に対する水分率0.17%の貼付剤を実施例3-6で使用したアルミ袋に入れ、貼付剤とともに乾燥したシリカゲル1gを同封して、実施例3-6と同じ要領でヒートシールして貼付剤20袋を得た。この貼付剤の粘着剤層の水分含有率の変化を実施例3-6と同じ要領で追跡したところ4ヶ月後まで水分率は0.17%以下でありバラツキも極めて小さかった。

実施例4-1

エストラジオール (E_2) 0.5部をメタノール15部に溶解した液 (A液) と、分子量1,200,000のPVP (G.A.P.社K-90) 0.2部をクロロホルムに溶解した液 (B液)、及びアクリル系粘着剤溶液 (I) 100部に酢酸エチル55部を加えて強く攪拌して均一なドープとした後、シリコンコートし

た離型紙の上に乾燥後の厚みが $40\mu\text{m}$ となるように塗工し、 90°C で20分間乾燥して E_2 (2.5重量%)及びPVP (1重量%)を含有したアクリル系粘着剤層を得た。

上で得た厚みが $40\mu\text{m}$ であり、 E_2 及びPVPを含有する粘着剤層を2層(第1図のbとd)用意し、2層の粘着剤層の層間に中間系試料(3)

(第1図のc)を挟み加圧して積層した後、フリーとなっている粘着剤層面の片面側全面に厚みが $3.5\mu\text{m}$ のポリエチレンテレフタレートフィルム(第1図のa)を圧着したのち大きさ 5cm に裁断して得た貼付剤(E_2 (2.5重量%)、PVP (1重量%))を前記したようにして評価した結果も表4-1に示した。本製剤は、柔軟性は十分に維持されており、しかも取扱性において各段に秀れたものであった。

表4-1 貼付剤の評価結果

試験No.	貼付剤中濃度(%)		粘着力 ($\text{g}/12\text{cm}$)	血中濃度(pg/ml)				貼付剤除去後 皮膚の状態
	E_2	PVP		貼付0時間	2時間	8時間	24時間	
実施例4-1	2.5	1	310	22	1350	1005	295	赤斑なく良好

実施例5-1

粘着剤溶液(1) 100部に、ブアレノルフィン1.5部をメタノール15部と酢酸エチル270部混合液に溶解した溶液を加え、さらにHCO-60 0.2部を酢酸エチル15部に溶解した液を加え、激しく混合攪拌し、均一な溶液(ドープ)を得た。

得られたドープをシリコンコートした剥離シートの上に、乾燥後のブアレノルフィンを含む粘着剤層の厚みが30 μ mとなるように塗工し50℃で10分間、70℃で2分間、さらに50℃で120分間乾燥した。得られた粘着剤層中の酢酸エチル残量は46ppmであり、ブアレノルフィンの含量は2.9 g/m²であった。

該ブアレノルフィンを含む粘着剤層を2分削して、同一組成の粘着剤層2層(これをbとdとする)を得た。

次に粘着剤層bの片面にバックিংフィルムとして厚み3.5 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルムを圧着した。該粘着剤層bの自由となっている面に中空糸試料(1)を圧着し、該中空糸試

料(1)の自由となっている面に粘着剤層dを圧着した。更に該粘着剤層dの自由となっている面には剥離シートとしてシリコンコートしたフィルムをとりつけ、第1図に示すようなブアレノルフィンを2.9 g/m²含有する貼付剤原反を得た。

該貼付剤原反を大きさ9 ϕ の円形に裁断したのち、体重約180 gの除毛したヘアレスラットの背部に貼付し、所定時間に採血し、血漿中のブアレノルフィン濃度を測定した。本貼付剤におけるブアレノルフィンの含有量は2.6 mg、含有率は7.5重量%であった。結果を第5-1表に示した。

実施例5-2

実施例5-1に置いてブアレノルフィン1.5部の代りに塩酸ブアレノルフィン1.6部を用いたこと、及びHCO-60 0.2部の代りにHCO-60 0.2部とジイソプロパノールアミン0.2部の混合物を用いたことを除いては実施例5-1と全く同じ手順で塩酸ブアレノルフィンをブアレノルフィン換算で2.8 g/m²含有し、粘着剤層中の酢酸エ

チル残量43ppmの貼付剤原反を得た。

得られた貼付剤原反を大きさ9 ϕ の円形に裁断したのち実施例5-1と同じ要領でヘアレスラット貼付試験を実施した結果を第5-1表に示した。

本貼付剤のブアレノルフィンの含有量、含有率は各々2.5 mg、7.5重量%であった。

実施例5-3

実施例5-2においてHCO-60 0.2部とジイソプロパノールアミン0.2部の混合物の代りにポリビニルピロリドンK-90 0.2部を用いた以外は実施例5-2と全く同じ手順で塩酸ブアレノルフィンをブアレノルフィン換算で2.8 g/m²含有し、粘着剤層中の酢酸エチル残量が37ppmの貼付剤原反を得た。

得られた貼付剤原反を大きさ9 ϕ の円形に裁断したのち(ブアレノルフィン含有量2.5 mg、含有率7.5重量%)実施例5-2と同じ要領でヘアレスラット貼付試験を実施した結果を第5-1表に示した。

実施例5-4

実施例5-1においてブアレノルフィン1.5部の代りに塩酸ブアレノルフィン1.6部を用いたこと、及びHCO-60 0.2部の代りにジイソプロパノールアミン0.2部を用いたことを除いて実施例5-1と同じ要領で塩酸ブアレノルフィンをブアレノルフィン換算で1.4 g/m²含有し、粘着剤層中の酢酸エチル残量が45ppmの厚み30 μ mの塩酸ブアレノルフィン含有の粘着剤層を得たのち大きさ3 \times 3 ϕ に裁断した(ブアレノルフィン含有量1.3 mg、含有率7.5重量%)。

該大きさ9 ϕ の大きさの粘着剤層の片面全面に覆うように厚み50 μ mで、大きさ4 \times 4 ϕ のエチレン-酢酸ビニル共重合体ポリマー(酢酸ビニル比率10%)フィルム(C)を圧着し、さらに該エチレン-酢酸ビニル共重合体ポリマーフィルムの自由となっている面上の中央部の大きさ3 \times 3 ϕ にエタノールとヒドロキシプロピルセルロースの混合物(90:10)を置き、その上を片面全面に3.5 μ mポリエチレンテレフタレートフィルムをラミネートした大きさ4 \times 4 ϕ の厚み50 μ mのエ

チレン-酢酸ビニル共重合体ポリマーフィルム (D) で被覆した。エチレン-酢酸ビニル共重合体ポリマーフィルム (C) とエチレン-酢酸ビニル共重合体ポリマーフィルム (D) はエタノールとヒドロキシプロピルセルロースを包み込むような袋状となっており、エタノールとヒドロキシプロピルセルロースが逃げないように四辺の縁部を約5mmの幅でヒートシールした。

かくして得られたエタノールリザーバーを有する塩酸ブプレノルフィンを実施例5-1と同じ要領でヘアレスラットの背部に貼付して得た結果を第1表に示した。本実施例のエタノールリザーバーからはエチレン-酢酸ビニル共重合体ポリマーフィルムを通してエタノールが徐々に放出されることをGC法により確認した。

第5-1表

B Nのラット血中濃度 (n=2の平均値)

(単位: $\mu\text{g}/\text{ml}$)

	製剤 (中空糸試料を使用)				血中濃度			
	B.Nの種類	含有量*1	含有量*2	吸収促進剤*3	貼付前	貼付 2時間	貼付 8時間	貼付 24時間
実施例5-1	フリー	2.6	7.5	HCO-60 (1)	0	6.8	11.2	8.0
" 5-2	HCl 塩	2.5	7.5	HCO-60 (1)	0	8.3	11.9	4.5
				DIPA*4 (1)				
" 5-3	"	2.5	7.5	PVP L-90	0	3.0	6.8	2.2
" 5-4	"	1.3	7.5	DIPA (1)	0	1.7	10.4	—
				エタノールリザーバー				

*1 mg

*3 () 内の数値の重量%

*2 重量%

*4 DIPA: ジイソプロパノールアミン

実施例5-5

HCO-60を用いなかった以外は実施例5-1と同じ要領で大きさ4.5 cm²でブアレノルフィン含有量1.3 mg、含有率7.5 重量%の貼付剤を得た。

得られた製剤を体重約180 gの除毛したヘアレスラットの背部に貼付し、8時間貼付した後、除剤し、貼付後の製剤中のブアレノルフィン量をメタノールで抽出した後HPLC法で定量して貼付8時間に吸収されたブアレノルフィン量を推定した。結果を第2表に示した。

実施例5-6～5-15

実施例5-1においてブアレノルフィンの代りに塩酸ブアレノルフィンを用いたこと、及びHCO-60の代りに第5-2表に示す促進剤を用いた以外は同じ要領で大きさ4.5 cm²でブアレノルフィン含有量約1.3 mg、含有率7.5 重量%の貼付剤を得た。

かくして得られた貼付剤について実施例5-5と同じ要領で貼付試験を実施し、貼付前後の製剤中のブアレノルフィン濃度差からブアレノルフィ

ンの吸収量を推定した結果を第5-2表に示した。

ブアレノルフィンとブアレノルフィン塩酸塩では、ブアレノルフィンの方が吸収がよいことが判る。また塩酸塩は吸収促進剤がない場合、経皮吸収量はかなり低いものであった。しかしいずれの製剤を貼付したときもヘアレスラットは外部からの熱刺激に対する応答が極端に悪くなる等のブアレノルフィンの薬効によると思われる症状を呈していた。

第5-2表

BNのラット経皮吸収量

(単位: $\mu\text{g}/8\text{時間}$)

製 剤	吸収促進剤		経 皮 吸収量
	化合物	添加量 (%)	
実施例5-5 (BNフリー)	な し	—	40
" 5-6 (BN HCl塩)	プロピレングリコール	1	132
" 5-7 (")	グリセリン	1	250
" 5-8 (")	メチル 酸イソブチル	1	195
" 5-9 (")	ベンジルアルコール	1	201
" 5-10 (")	ジイソプロパノールアミン	1	44
" 5-11 (")	メントール	5	55
" 5-12 (")	酢酸イソブチル	5	149
" 5-13 (")	HCO-60	0.5	159
" 5-14 (")	"	1.0	139
" 5-15 (")	な し	—	20

4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明の好ましい一態様であり、実施例1-1、2-1、3-1、4-1及び5-1で得られた徐放化貼付剤の断面図を示したものである。

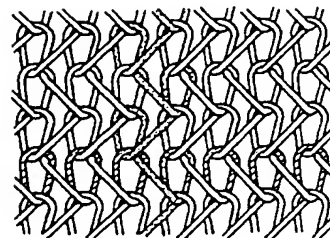
第1図中、aはフィルム層、bは粘着剤層、cは中空繊維の編物層、dは粘着剤層、eは剥離シートを示す。

第2図及び第3図は本発明の中空繊維の編物の組織として好ましい例であり、第2図は縦横夫々5ケ、7ケのループ数よりなり、第3図の編物は縦横夫々4ケ、6ケのループ数からなる。

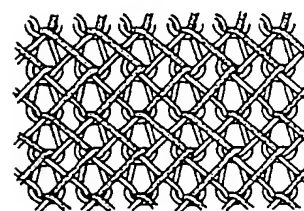
特 許 出 願 人 帝 三 製 薬 株 式 会 社
代 理 人 弁 理 士 前 田 純 博



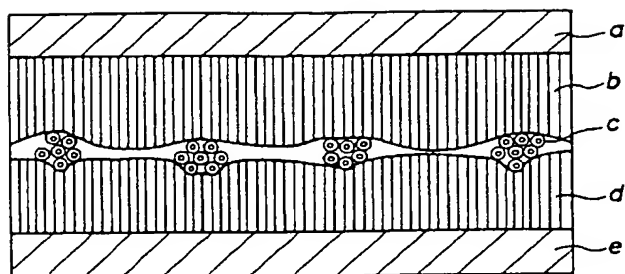
第 2 図



第 3 図



第 1 図



第 1 頁の続き

⑤Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

A 61 K 31/125
31/185
31/21
31/485
31/565
31/60
45/00

7252-4 C
7252-4 C
9051-4 C

優先権主張

②平 1 (1989) 6 月 28 日 ③日本 (J P) ③特願 平 1-166041

②平 1 (1989) 6 月 28 日 ③日本 (J P) ③特願 平 1-166042

②平 1 (1989) 8 月 22 日 ③日本 (J P) ③特願 平 1-214162

⑦発 明 者

加 藤 俊 幸

東京都立川市高松町 1-100 帝三製薬株式会社立川工場
内

⑦発 明 者

馬 越 治

東京都立川市高松町 1-100 帝三製薬株式会社立川工場
内